사용상의주의사항

1. 경고

1) 전이성 척추 손상(metastatic vertebral lesion)이나 요로폐쇄증을 수반한 환자는 치료 초기 몇 주 동안 세심하게 관찰하여야 한다.

2) 남성환자에서 심근경색, 급성심장사, 뇌졸중으로의 발생위험의 증가가 GnRH 작용제의 사용과 연관있음이 보고되었다. 보고된 odds ratios를 근거로 위험성은 낮아 보이지만, 전립선암환자에게 치료를 결정할 때는 심혈관계 위험요인을 면밀히 관찰하여야만 한다. GnRH 작용제를 투여받는 환자는 심혈관계 질환으로의 진행이 의심되는 증상과 징후에 대해 모니터링 받아야 하며, 최신의 임상 치료법에 따라 관리되어야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약의 성분, LHRH 유사약물에 대해 과민반응의 병력이 있는 환자

2) 여성 및 소아 환자

3) 호르몬 비의존성 전립선암 환자

4) 양쪽 고환 절제술을 받은 후, 이 약에 의해 더 이상 테스토스테론의 감소를 기대할 수 없는 환자

5) 진단된 뇌하수체 샘종 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 당뇨병 환자

2) 고혈압 환자(고혈압의 악화 위험이 있다.)

3) 우울증의 병력이 있는 환자(우울증 재발 또는 악화 위험이 있다.)

4. 이상반응

1) 내분비계 : 이 약은 117명의 진행성 전립선암 환자를 대상으로 2건의 임상이 수행되었다. 다른 LHRH 유사약물과 같이 이 약 투여 초기 몇 주에는 일시적인 혈청테스토스테론 농도 증가를 일으켰으므로 척추 전이 또는 요관폐색, 혈뇨가 있는 환자에서 초기 몇 주 동안 증상이 악화될 가능성과 관련이 있다. 이러한 경우에는 대증요법 등 적절한 처치를 해야 한다. 또한 당뇨병이 나타나거나 증상 악화가 나타날 수 있으므로 이상이 관찰되는 경우 적절한 처치를 한다.

2) 주사부위 : 117명의 환자는 6개월까지 총 230회 주사를 투여 받았고 주사부위를 관찰하였다. 일시적인 열감/찔리는 통증이 50회(21.7%) 주사부위에서 보고되었고 주로 증상은 완만하였다. 통증은 환자의 6.0%에서 보고되었고 기간동안 완만하였다. 자주 홍반, 완만한 타박상, 때때로 가려움이 보고되었다.

3) 근골격계 : 고환절제술을 받거나 LHRH 유사약물을 투여 받은 남성에서 골밀도 감소가 보고되었다. 자주 관절통이 나타날 수 있다.

4) 전신반응 : 쇠약, 졸음, 자주 피로가 나타날 수 있다.

5) 심혈관계 : 고혈압, 저혈압, 매우 자주 홍조, 발한이 나타날 수 있다. QT 연장이 나타날 수 있다.

6) 생식기계 : 유방압통, 고환위축, 고환통, 여성형유방, 발기부전이 나타날 수 있다.

7) 신장 : 배뇨장애, 배뇨통, 소량배뇨, 방광경련, 혈뇨, 요저류, 자주 빈뇨가 나타날 수 있다.

8) 소화기계 : 소화불량, 자주 구역이 나타날 수 있다.

9) 피부 : 빈도 불명의 스티븐스-존슨 증후군(SJS)/독성 표피 괴사 용해(TEN), 독성 피부 발진, 다형성 홍반이 보고되었고, 끈적거림, 야간 발한, 발한 증가, 자주 가려움이 나타날 수 있다.

10) 근골격계 : 자주 관절통이 나타날 수 있다.

11) 정신신경계 : 드물게 우울증이 나타날 수 있으므로 환자의 상태를 충분히 관찰해야 한다.

12) 우울증과 다른 정신 질환의 병력을 갖고 있는 환자 중 많은 환자들에게서 드물게 자살 관념과 시도의 보고가 있었다. 이 약 치료동안 우울증의 발생과 상담을 받아야 한다.

13) 시판 후 조사에서 LHRH 유사약물의 투여 후 드물게 뇌하수체출혈 사례가 보고되었다. 이 같은 사례 중 대부분의 경우 뇌하수체 샘종이 진단되었다. 대부분의 경우 LHRH 유사약물 투여 후 2주 이내에 나타났고 몇몇 경우는 투여 후 몇 시간 이내에 나타났다. 뇌하수체출혈은 두통, 구토, 시력변화, 시각근육마비, 정신상태 변화 및 허혈이 함께 나타난다. 이 경우 지체 없이 의료 시술을 해야 한다. 이 같은 근거에 따라 진단된 뇌하수체 샘종 환자에는 LHRH 유사약물을 투여해서는 안된다. 또한, 시판 후 조사에서 경련, 간질성 폐질환이 보고되었다.

14) 시판 후 조사에서 아나필락시스 또는 천식 과정과 일치하는 증상이 발생하였다.

5. 일반적 주의

1) 치료 초기 몇 주 동안 기존의 징후와 증상이 악화될 수 있다. 증상의 악화로 몇 주 동안 골통증, 신경장애, 혈뇨 또는 방광출구 막힘 등을 포함한 증상 악화나 새로운 증상이 나타날 수 있다. 다른 LHRH 유사약물과 마

찬가지로 치명적 합병증을 수반하거나 수반하지 않아도 마비를 일으키는 요관폐색 및/또는 척수 압박이 관찰되었다. 치료 초기 몇 주 동안 환자에게 종양 발적 반응이 있는지 모니터링을 실시하도록 한다. 척수 억제나 신장애가 나타나면 이러한 합병증의 표준치료를 실시해야 한다.

2) 이 약은 내분비 치료에 사용되는 약이므로 암 치료에 대한 적절한 지식과 경험이 있는 의사의 감독 하에 사용해야 한다.

3) 이 약은 12주간 지속되는 서방성제제이며, 12주를 초과하는 간격으로 투여하면 뇌하수체-생식샘계 자극 작용에 의해 혈청에스트로겐 농도의 일과적 상승에 따라 임상소견이 일과성으로 악화될 우려가 있으므로 12주에 1회의 용법을 준수한다.

4) 전립선 특이항원 뿐만 아니라 혈중 테스토스테론 농도를 측정하여 류프로렐린아세트산염에 대한 반응을 모니터링 해야 한다. 환자의 대부분이 투여 첫 주에는 테스토스테론 농도가 기저선보다 증가하지만 처치 후 2주 말에는 기저선 또는 이하로 감소한다. 2주 내지 4주 이내에 거세 농도에 도달하며 이는 환자가 이 약을 정기적으로 투여 받는 한 유지된다.

5) 이 약의 투여 초기에 고활성 LHRH 유사약물로서 뇌하수체-생식샘계 자극 작용에 의한 혈청테스토스테론의 상승과 함께 골통증의 일과성 악화가 보이는 일이 있지만 이와 같은 증상이 나타난 경우에는 대증요법을 실시한다. 또한 요관폐색 또는 척수압박이 나타날 우려가 있기 때문에 신중히 투여하고 투여 개시 1개월간은 충분히 관찰한다. 이와 같은 증상이 나타나는 경우에는 적절한 처치를 한다. 다른 LHRH 유사약물과 마찬가지로 요관폐색과 치명적인 합병증을 수반하거나 수반하지 않는 마비를 일으킬 수 있는 척수압박 사례가 각각 관찰되었다. 위험이 있는 환자의 경우 약물 중단을 쉽게 하기 위해 최초 2주 동안은 이 약의 매일 요법으로 시작하는 것을 고려할 수 있다.

6) GnRH 작용제를 투여받는 남성환자에서 고혈당증 및 당뇨병으로의 진행 위험 증가가 보고되었다. 고혈당증은 당뇨병으로의 진행 또는 당뇨환자에서 혈당조절의 악화로 인해 나타날 수 있다. GnRH 작용제를 투여받는 환자의 혈당 그리고/또는 당화혈색소(HbA1c)를 주기적으로 모니터링 하고, 고혈당증 또는 당뇨병에 대해 최신의 치료법으로 관리해야 한다.

7) 안드로겐 차단요법은 QT 간격을 연장시킬 수 있다. QT 연장의 병력이 있거나 위험인자를 가진 환자 및 QT 간격을 연장시킬 수 있는 약물과 병용 투여 받는 환자의 경우, 의료진은 이 약을 투여하기 전에 Torsade de pointes 가능성을 포함하여 유익성/위험성을 평가해야 한다.

8) 이 약 투여 환자에게서 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 중증피부이상반응(SCARs)(스티븐스-존슨증후군(SJS), 독성표피괴사용해(TEN) 포함)이 보고되었다. 처방 시, 환자에게 증상 및 징후에 대해 알리고 환자의 중증 피부반응 발현 여부를 면밀히 모니터링해야 한다. 이러한 피부반응을 암시하는 증상 및 징후가 발생할 경우 이 약의 투여를 즉시 중단하고 (해당되는 경우) 다른 치료를 고려해야 한다.

9) GnRH 작용제와 관련된 대사 변화에는 지방간 질환도 포함될 수 있다.

6. 상호작용

1) 이 약으로 약동학을 근거로 한 약물 상호작용 연구는 실시되지 않았다. 그러나 류프로렐린아세트산염은 펩티드로서 시토크롬 P-450 효소가 아닌 펩티드분해효소에 의해 분해되며 단백결합율이 46%밖에 되지 않으므로 약물상호작용이 발생할 것으로 예상되지 않는다.

2) 안드로겐 차단요법은 QT 간격을 연장시킬 수 있기 때문에, 이 약과 QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물이나 Class IA(예. 퀴니딘, 디소피라미드) 또는 Class III(예. 아미오다론, 소타롤, 도페틸라이드, 이부틸라이드) 항부정맥 약물, 메타돈, 목시플록사신, 항정신병약 등 Torsade de pointes를 유발 할 수 있는 약물과 병용 투여시 신중하게 평가되어야 한다.

7. 임부에 대한 투여

1) 토끼에게 임신 6일째 체중 kg당 0.00024 mg, 0.0024 mg과 0.024 mg(사람 용량의 1/300~1/3)을 투여 시 용량-관련된 주요 태자 이상 증가를 나타냈다. 랫트를 이용한 유사시험에서는 태자 기형 증가가 나타나지 않았다. 토끼의 경우 상위 두 고용량에서 그리고 랫트의 경우 최고 용량에서 태자 사망률이 증가하고 태자 체중이 감소했다. 태자 사망률에 대한 영향은 이 약으로 인한 호르몬 농도 변화에 따른 논리적 결과이다. 따라서 임신기간 동안 이 약의 투여 시 자발적인 유산의 가능성이 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에는 투여하지 않는다.

2) 랫트에서 유즙으로의 이행이 보고되었으므로 수유부에는 투여하지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로 소아에게는 투여하지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 신중히 투여하여야 한다.

10. 과량투여시의 처치

류프로렐린아세트산염의 데포 제제를 급성과량투여한 결과에 대한 임상적 경험은 없다. 동물시험에서 사람에 대한 권장 용량의 500배까지 투여 시 호흡곤란, 활동 감소와 주사 부위의 국소 자극이 나타났다. 전립선암 환자에게 류프로렐린아세트산염을 매일 피하주사하는 초기 임상시험에서 1일 20 mg의 고용량의 2년간 투여 시 이상반응은 1일 1 mg 용량에서 관찰되는 것과 다르지 않았다.

11. 적용상의 주의

1) 주사바늘은 첨부된 20게이지, 5/8인치 바늘을 사용해야 한다.

2) 주사부위는 매회 변경한다.

3) 사용시 조제하고 현탁 후 30분 이내에 사용한다.

4) 두 시린지의 내용물을 앞뒤로 밀어서 균일한 현탁액이 되도록 약 60회를 완전하게 섞는다.

5) 혼합 후 작은 공기방울은 허용된다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 냉동 보관하지 않는다.

2) 개봉 전 15~30℃ 에서 최대 8주까지 보관 가능하다. 다만, 15~30℃ 보관 후 다시 냉장보관 하지 않는다.

13. 기타

1) 랫트와 마우스에 대해 2년간 발암성 시험을 실시하였다. 랫트에 대해 체중 kg당 고용량(0.6~4 mg)을 매일 피하주사 시 24개월째에 용량-관련된 양성 뇌하수체 증식과 양성 뇌하수체 샘종 증가가 관찰되었다. 용량 관련성은 없으나 암컷은 췌장 섬세포(islet-cell) 샘종이, 수컷은 고환 간질세포 샘종(저용량군에서 최대 발생)이 유의적으로 증가했다. 마우스에 대해 1일 체중 kg당 60 mg의 고용량을 2년간 투여 시 이 약 유도성 종양 또는 뇌하수체 이상이 관찰되지 않았다. 환자에서 명백한 뇌하수체 이상 없이 류프로렐린아세트산염으로서 1일 10 mg의 고용량을 3년간 투여하고 1일 20 mg의 고용량을 2년간 투여했다.

2) 박테리아와 포유동물계를 이용한 이 약의 돌연변이성 시험을 실시하였고 돌연변이 유발 가능성의 증거는 없었다.

3) 이 약 및 이 약의 유사약물의 성인에 대한 임상 및 약리시험에서 약물을 최대 24주까지 연속투여하고 중단했을 때 생식능력의 억제가 완전히 가역적임을 나타냈다.

4) 전립선암 : 이 약의 투여에 의해 뇌경색, 정맥혈전증, 폐색전증이 나타났다는 보고가 있다.